UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

FACULTE de MEDECINE . PITIE-SALPETRIERE

PARIJS

No 158

Année 1975

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplome d'état)

PAR

FRANCOISE TISSIER, née LECOMPTE

NE LE 15 JUIN 1947 à PARIS 14°

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

LES LESIONS CUTANEES DES HYPERPARATHYROIDISMES PRIMAIRES

Président : Monsieur M. LEGRAIN., Professeur.

UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

FACULTE de MEDECINE . PITIE-SALPETRIERE

Année 1975

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplome d'état)

PAR

FRANCOISE TISSIER, née LECOMPTE

NE LE 15 JUIN 1947 à PARIS 14°

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

LES LESIONS CUTANEES

DES HYPERPARATHYROIDISMES PRIMAIRES

Président : Monsieur M. LEGRAIN., Professeur.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Bruno et Enguerran,

A ma famille,

A mes amis.

pour la confiance qu'ils m'ont témoignée,
pour l'aide qu'ils m'ont apportée
au cours de ces années d'étude.

qu'ils en soient remerciés et trouvent ici
un témoignage de mon affection et de
mon amitié.

A Monsieur le Professeur Marcel LEGRAIN,

qui nous a fait l'Honneur
d'accepter la présidence
de cette Thèse qu'il a inspirée.

qu'il trouve ici le témoignage
de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Pierre LEBON,

qui a bien voulu nous guider
dans la rédaction ce de travail.

qu'il en soit sincèrement remercié.

A Monsieur le Professeur G. CHOMETTE,

A Monsieur le Professeur H. GARNIER,

A Monsieur le Docteur Ph. FRANCESCHINI,

qui nous ont fourni les documents
nécessaires à la rédaction
de cette Thèse.

qu'ils en soient remerciés.

A tous ceux qui travaillent dans le service de NEPHROLOGIE du Groupe Hospitalier PITIE-SALPETRIERE.

I N T R O D U C T I O N

Les lésions cutanées survenant au cours des hyperparathyroïdismes primaires sont exceptionnelles.

Nous avons eu l'occasion d'en observer un cas que nous rapportons ici.

La pathogénie de ces lésions n'est pas univoque et il apparaît que certaines thérapeutiques employées pour réduire l'hypercalcémie peuvent faciliter leur apparition.

O B S E R V A T I O N

Madame ORS..., âgée de 69 ans, est hospitalisée le 29 septembre 1972 dans le service de NEPHROLOGIE du Professeur M. LEGRAIN (Groupe Hospitalier PITIE-SALPETRIERE) pour traitement d'une hypercalcémie aiguë sévère, avec chiffres initiaux à 165 mg/litre.

Les manifestations révélatrices d'ordre neuropsychiatrique ont justifié une hospitalisation dans le service du Docteur ARNOLD au Centre Hospitalier de TROYES le 21 septembre, puis le transfert de la malade le 22 septembre dans le service de NEUROLOGIE du Professeur LHERMITTE à l'Hôpital LA SALPETRIERE à PARIS.

Le syndrome neuropsychiatrique associe alors des troubles de la conscience avec obnubilation et confusion mentale, des troubles mnésiques avec fausses reconnaissances et une réapparition des réflexes archaïques : réflexe de préhension buccale et grasping.

L'interrogatoire de l'entourage permet de préciser l'apparition récente et l'évolution rapidement progressive de ces troubles, puisque début septembre, Madame ORS..., très active, poursuivait normalement ses activités de commerçante.

Le diagnostic évoqué initialement est celui d'hématome sous-dural justifiant :

- des radiographies du crâne qui ne décèlent aucune fracture ;
- un électro-encéphalogramme qui objective d'importants signes de souffrance cérébrale à expression généralisée prédominant sur la région antérieure avec maximum droit inconstant ;
- une artériographie carotidienne droite qui élimine un processus expansif intra-crânien susceptible d'entraîner un tel tableau ;

En fait, la mise en évidence par dosage systématique (S.M.A. 12) d'une hypercalcémie à 165 mg/litre, permet de rattacher les troubles neuropsychiques à leur origine métabolique.

Cliniquement, outre les troubles neuropsychiques déjà vus, l'observation note une déshydratation modérée à prédominance intra-cellulaire.

Biologiquement, les données sont les suivantes :

. ionogramme sanguin :

Na.....	146	mEq/litre
K.....	2,9	mEq/litre
Cl.....	104	mEq/litre
R.A.....	33	mEq/litre

. urée sanguine..... 0,60 g/litre

. uricémie..... 96 mg/litre

. glycémie..... 2,40 g/litre

(mais la malade est sous perfusion de sérum glucosé).

. protides sanguins..... 76 g/litre

(dont 36 g/litre d'albumine).

. bilan lipidique :

lipides totaux.....	6,90	g/litre
cholestérol total....	1,95	g/litre
triglycérides.....	2,05	g/litre

. vitesse de sédimentation..... 17/41

Dans les jours qui suivent, les contrôles de la calcémie confirment les chiffres initiaux :

. le 26 septembre la calcémie est à 165 mg/litre,

. le 27 septembre à 170 mg/litre.

La phosphorémie à cette date n'a pas été dosée.

La calciurie des 24 heures est à 200 mg.

La phosphaturie est à 800 mg.

Le traitement de cette hypercalcémie institué le 27 septembre associe :

- un apport de 3 litres de glucosé isotonique,
- avec 4 g de KCl et 2 g de NaCl,
- ainsi que 300 mg d'Hémisuccinate d'hydrocortisone,
- et 4 ampoules de phosphore en perfusion, soit 2400 mg par jour de phosphates sous forme monosodique et disodique.

La persistance d'une hypercalcémie à 151 mg/litre au deuxième jour de traitement et l'apparition d'une diminution de la diurèse, non chiffrée en l'absence de pose d'une sonde à demeure, l'augmentation de l'azotémie qui atteint 1,56 g/litre, justifient alors un avis néphrologique. La malade est transférée dans le service le 29 septembre pour rééquilibration hydro-électrolytique et traitement de l'hypercalcémie par le Furosémide à fortes doses.

A l'entrée dans le service :

Cliniquement, la malade est en coma vigil sans signes de localisation. Il existe une polypnée superficielle. L'état d'hydratation est satisfaisant.

Biologiquement, on note :

. urée sanguine..... 1,30 g/litre

. ionogramme sanguin :

Na..... 143 mEq/litre

K..... 3,4 mEq/litre

Cl..... 104 mEq/litre

. phosphatases alcalines..... 8 U.K.
. calcémie..... 115 mg/litre
. phosphorémie..... 29 mg/litre

Le traitement comporte la prescription de :

- 250 mg d'Hémisuccinate d'hydrocortisone,
- et 240 mg de Furosémide à raison de 40 mg toutes les quatre heures avec compensation qualitative et quantitative de la diurèse régulièrement surveillée par tranches de quatre heures.
- de la Thyrocalcitonine sous forme de CALCITAR * est associée à la dose de 320 unités par jour et sera poursuivie du 29 septembre au 8 octobre.
- le traitement par le phosphore est arrêté.

L'évolution immédiate est satisfaisante avec bonne réponse diurétique s'établissant autour de 5 litres de diurèse par jour. La calcémie de ses chiffres initiaux à 151 mg/litre, baisse progressivement pour se normaliser au cinquième jour de traitement. En fait, compte tenu du chiffre de 115 mg/litre à l'entrée dans le service, il apparaît que la baisse initiale de la calcémie a précédé le traitement par le Furosémide et est à mettre à l'actif du traitement par le phosphore. L'azotémie s'abaisse dans le même temps, et l'état de conscience s'améliore. Dès le lendemain, la malade répond aux questions, mais il persiste un certain degré de désorientation temporo-spatiale. L'électro-encéphalogramme se normalise également dans les jours qui suivent.

Les recherches diagnostiques sont alors centrées sur l'étiologie de cette hypercalcémie aiguë.

Les antécédents pathologiques sont peu importants :

- diabète connu depuis trois ans, de type pléthorique traité par restriction calorique et glucophage retard * Par ailleurs, un frère de la malade serait diabétique.

- survenue, en juin 1972, d'un état fébrile prolongé pendant plusieurs semaines, ayant motivé une hospitalisation à TROYES. A l'origine de cette fièvre, on discute une origine vésiculaire compte tenu de l'existence d'une lithiase biliaire asymptomatique avec vésicule exclue ou rénale compte tenu d'une leucocyturie importante (49 000 leucocytes par minute) mais sans germe isolé à l'examen cytobactériologique. Quoiqu'il en soit, le traitement par AMPICILLINE permet d'obtenir une apyrexie durable. L'observation de l'époque fait en outre mention de l'existence d'une insuffisance rénale avec clearance de la créatinine à 58 ml/minute, non explorée.

Cliniquement, l'examen apporte peu au diagnostic étiologique :

- l'abdomen est souple, il n'existe ni hépatomégalie ni splénomégalie ;
- les aires ganglionnaires sont libres ;
- les fosses lombaires sont souples et indolores, sans gros rein palpable ;
- l'auscultation cardiaque est normale, il n'y a pas de reflux hépatojugulaire, ni de signes périphériques d'insuffisance cardiaque ;
- il existe une discrète diminution du murmure vésiculaire aux deux bases à l'auscultation pulmonaire, mais sans signes en foyer ;
- l'examen neurologique, chez cette malade un peu somnolente, n'objective pas de déficit moteur global ni de troubles sensitifs, les réflexes ostéo-tendineux sont symétriques, les réflexes cutanés plantaires se font en flexion ;
- au niveau du cou, il n'existe ni goître, ni tumeur palpable ;
- l'examen note en outre des ecchymoses diffuses ;
- l'état d'hydratation est cliniquement correct ;
- le poids est stable, à 63,300 kg.

Radiologiquement :

- la radiographie pulmonaire est normale ;
- les clichés d'arbre urinaire sans préparation retrouvent la lithiase biliaire déjà connue et mettent en évidence une opacité de type lithiasique se projetant au niveau du bassinet droit ;
- au niveau du squelette, l'existence d'opacités denses,mal limitées,en regard de l'aileron sacré droit et de l'aile iliaque gauche, retiennent l'attention.

A ce stade du bilan, rien tant à l'interrogatoire qu'à l'examen, n'oriente vers :

- une intoxication par la vitamine D, le lait et les alcalins,
- une dysthyroïdie,
- une sarcoïdose,

et très vite le diagnostic se circonscrit entre :

- une hypercalcémie en rapport avec un hyperparathyroïdisme primaire en faveur duquel plaident la lithiase rénale,antérieurement méconnue,et la phosphorémie basse, à 29 puis 21 mg/litre ;
- une hypercalcémie maligne en rapport avec des métastases osseuses, un myélome, un hyperparathyroïdisme paranéoplasique : le terrain et l'âge, l'altération récente de l'état général, le diabète également relativement récent, les lésions osseuses du bassin sont considérés comme autant d'arguments en faveur de cette deuxième hypothèse.

Un complément d'explorations est demandé avec radiographies de l'ensemble du squelette et recherche d'un éventuel néoplasme viscéral.

Le squelette complet pratiqué le 10 octobre objective une déminéralisation diffuse de l'ensemble du squelette de type ostéoporotique.

- au niveau du crâne, l'épiphyse est calcifiée mais il n'existe ni lacunes, ni ostéoporose granuleuse ;

- sur les clichés du maxillaire, la lamina dura est respectée ;

- au niveau des mains, les corticales sont amincies, mais sans encoches de résorption sous périostée, sans micro-géodes, ni modifications des houppes phalangiennes ;

- le rachis est très déminéralisé avec des corticales nettement amincies et une ostéophytose étagée de D3 à D10 ;

- au niveau du bassin, on retrouve les trois plages mal limitées d'ostéocondensation de structure homogène, se projetant sur l'aileron sacré droit et sur l'aile iliaque gauche, au voisinage de l'articulation sacro-iliaque ;

- les os longs des membres sont normaux.

Il faut souligner qu'à cette date il n'existe aucune calcification vasculaire au niveau des jambes.

L'urographie intra-veineuse, pratiquée le 10 octobre montre :

- à gauche, un rein de 12,5 cm, dont la morphologie pyélocalicielle est normale et la voie excrétrice libre ;

- à droite, un rein de 11,5 cm, ptosé et présentant un contour externe irrégulier avec bosselure de la partie moyenne ;

- l'opacité lithiasique vue sur les clichés sans préparation, siège au niveau du bassinet et ne s'accompagne pas de distension des cavités pyélocalicielles, mais celles-ci apparaissent désorganisées, en particulier au niveau des groupes moyen et inférieur,et cet aspect, associé à la bosselure du contour externe au même niveau, fait évoquer la possibilité d'un néoplasme rénal ;

- la vessie est normale au temps cystographique.

La scintigraphie rénale demandée le 12 octobre, montre une hypofixation du rein droit prédominant au niveau du pôle inférieur.

L'artériographie rénale pratiquée le 2 novembre, permet d'éliminer un processus tumoral. Il n'existe en particulier pas d'aspect de néovascularisation, pas d'image d'encorbellement. La vascularisation au niveau du rein droit est globalement pauvre.

Le transit oesogastroduodénal du 9 novembre ne retrouve pas de lésions organiques.

La négativité de cette enquête à la recherche d'un processus tumoral primitif, la survenue à deux reprises de poussées d'hypercalcémie, redonnent du poids à l'hypothèse d'un hyperparathyroïdisme primaire, malgré le caractère normal de la scintigraphie parathyroïdienne à la Sélénométhionine marquée et de l'artériographie thyroïdienne (artériographie vertébrale droite et gauche, artériographie carotidienne gauche) à la recherche d'un adénome.

La décision de cervicotomie exploratrice est prise. A cette date, plus de deux mois se sont écoulés depuis la découverte de l'hypercalcémie, délai imputable moins à la survenue de deux poussées d'hypercalcémie aiguë qu'à celle de complications de trois ordres : toxi-infectieux, thrombo-embolique et cutané.

Nous envisagerons successivement l'évolution de l'équilibre phosphocalcique pendant ces deux mois, puis les complications en insistant sur les manifestations cutanées qui centrent cette étude.

A distance de l'épisode initial d'hypercalcémie révélateur dont le contrôle semble devoir être rapporté d'avantage au traitement par le phosphore intra-veineux qu'aux autres thérapeutiques, deux autres poussées d'hypercalcémie sont survenues,le 18 octobre et le 27 novembre.

Les possibilités thérapeutiques étaient limitées. En effet, des difficultés de compensation de la diurèse, du fait du mauvais état veineux, conduisent à l'abandon rapide du Furosémide et les complications infectieuses font renoncer à l'emploi des corticoïdes. Le traitement proposé repose essentiellement sur le phosphore prescrit per os à la dose de 3 g/jour, puis de 1,5 g/jour, puis de 0,75 g/jour, du 18 octobre au 16 novembre lors de la première poussée ; 2,25 g/jour de phosphore seront alors prescrites du 30 novembre au 6 décembre lors de la seconde poussée hypercalcémique.

Les données biologiques sous traitement et en dehors des périodes de traitement sont schématisées sur les courbes jointes. Les dosages de la phosphorémie sont malheureusement peu nombreux. L'augmentation du produit phosphocalcique au cours de ces périodes de traitement n'est pas surprenante. Sa responsabilité dans l'apparition des complications cutanéo-vasculaires sera discutée ultérieurement.

Les complications initiales sont d'ordre infectieux, avec survenue, le 2 octobre, d'un choc toxi-infectieux à point de départ urinaire probable. L'examen bactériologique isole dans le sang et dans les urines un escherichia coli.

Au plan infectieux, l'évolution est favorable sous antibiothérapie par AMPICILLINE et GENTAMYCINE, puis CEPHALOTINE et GENTAMYCINE.

Au plan rénal, malgré un remplissage vasculaire et la correction rapide de l'état de choc clinique s'installe, au décours de cet état de choc, une insuffisance rénale aiguë à diurèse conservée, en rapport avec une tubulopathie aiguë. Sous traitement par le Furosémide, à fortes doses, l'évolution est simple avec amélioration rapide de la fonction rénale.

On note de plus l'existence d'une thrombopénie à 40 000 plaquettes/mm3 et d'un purpura ecchymotique au décours du choc considéré comme la conséquence vraisemblable d'une coagulopathie de consommation. A ce moment, il n'est pas pratiqué de

bilan d'hémostase complet et aucun traitement héparinique n'est institué.

L'apparition, le 10 octobre, d'une phlébite de la jambe gauche, justifie, elle, dans un second temps, la mise en oeuvre d'un traitement par CALCIPARINE * du 10 octobre au 10 novembre. Les signes locaux régressent rapidement.

La survenue de lésions cutanées évoluant par poussées successives est ensuite au premier plan du tableau clinique.

Le 26 octobre, il apparaît en effet un placard érythémateux inflammatoire, intéressant la face interne de la jambe gauche. A son niveau la peau est chaude, sèche et grenue au toucher. Cette lésion, non prurigineuse, est très douloureuse spontanément et à la pression, et la malade ne supporte pas le frottement des draps.

Parallèlement, les points d'injection sous-cutanée de CALCIPARINE * sont le siège de nodules calcifiés, non inflammatoires, indolores.

Mi-novembre, un aspect de livedo réticulé diffus, au niveau des membres, retient l'attention. Progressivement, dans les jours qui suivent, apparaissent de nouveaux placards érythémateux intéressant l'abdomen, les cuisses, les fesses. Ces lésions ne tardent pas à se nécroser en leur centre et tendent à confluer. Après une stabilisation temporaire, elles s'étendent à nouveau dans la période post-opératoire,aux lombes, au thorax, à la face interne des bras. Etendues, de contours irréguliers, en carte de géographie, ces plages nécrotiques resteront non infectées. On envisage alors leur excision après limitation spontanée.

Une biopsie cutanée concerne un foyer inflammatoire dermique très superficiel comportant une réaction granulomateuse et quelques cellules géantes apparemment développées autour de vacuoles exogènes. Le fragment prélevé ne comporte aucun vaisseau. On conclut donc à une réaction inflammatoire à corps étranger avec intégrité de l'hypoderme (Professeur CHOMETTE).

Au stade initial de lésions superficielles à type de

dermo-épidermite infectieuse, la responsabilité de précipitations superficielles phosphocalciques est retenue. L'existence à l'époque et sous traitement par les phosphates d'un produit phosphocalcique élevé, et l'apparition de nodules calcifiés aux points d'injection, renforcent cette interprétation.

Au stade ultérieur de lésions diffuses à évolution nécrotique, l'aspect réalisé est comparable aux lésions parfois observées dans les angéites nécrosantes (Docteur FRANCESCHINI). Elles sont à ce titre considérées comme la conséquence d'une micro-angéite, elle-même en rapport avec des microprécipitations calciques au niveau des artérioles.

Les radiographies des jambes, pratiquées le 30 octobre, renforcent cette hypothèse. Elles objectivent en effet des calcifications vasculaires réalisant une véritable artériographie alors que, un mois plus tôt, il n'existait aucune image vasculaire à ce niveau.

La décision de cervicotomie exploratrice est finalement retenue et l'intervention est effectuée le 7 décembre par le Professeur GARNIER. A cette date, l'état clinique global est précaire avec un amaigrissement de 16 kg en deux mois.

L'intervention chirurgicale permet d'affirmer le diagnostic d'hyperparathyroïdisme primaire. Il existe un volumineux adénome parathyroïdien developpé aux dépens de la parathyroïde inférieure gauche, de forme allongée, mesurant 2 cm de long, et 0,7 cm de diamètre, plongeant dans le médiastin supérieur. La parathyroïde supérieure gauche, de très petit volume, est en position normale ; la parathyroïde inférieure droite est de volume normal ; la parathyroïde supérieure droite est hypoplasique.

Du point de vue anatomique, cet adénome parathyroïdien, pesant 1,8 g, se présente comme une formation arrondie, de coloration jaunâtre, de consistance molle, avec de petites incrustations calcaires à la coupe.

L'étude histologique confirme les conclusions de l'examen extemporané. L'adénome est formé de lobules et de travées étroitement juxtaposés, séparés les uns des autres par une abondante vascularisation capillaire. Çà et là s'observent, au sein de l'adénome, des microcalcifications ainsi que des ébauches de formations glandulaires et acineuses. Les cellules qui peuplent ces travées sont homogènes dans l'ensemble. Il s'agit de petites cellules transitionnelles, à noyau chromophile, sans irrégularités. Elles sont pourvues d'un cytoplasme peu abondant mais généralement clair.

En conclusion, il s'agit donc d'un adénome parathyroïdien à cellules transitionnelles claires(Professeur CHOMETTE).

La malade est transférée dans le service de REANIMATION du Professeur VIARS (Docteur GLASER) où elle séjourne du 7 décembre au 12 décembre. Il apparait en effet, en post-opératoire immédiat, des signes de détresse respiratoire avec hypoxémie dont l'origine embolique ou hypovolémique est discutée.

L'état clinique s'améliore rapidement sous assistance respiratoire, remplissage vasculaire et traitement héparinique.

Du point de vue phosphocalcique : la calcémie s'abaisse modérément en 5 jours, passant de 96 mg/litre à 86 mg/litre, sans manifestations cliniques d'hypocalcémie.

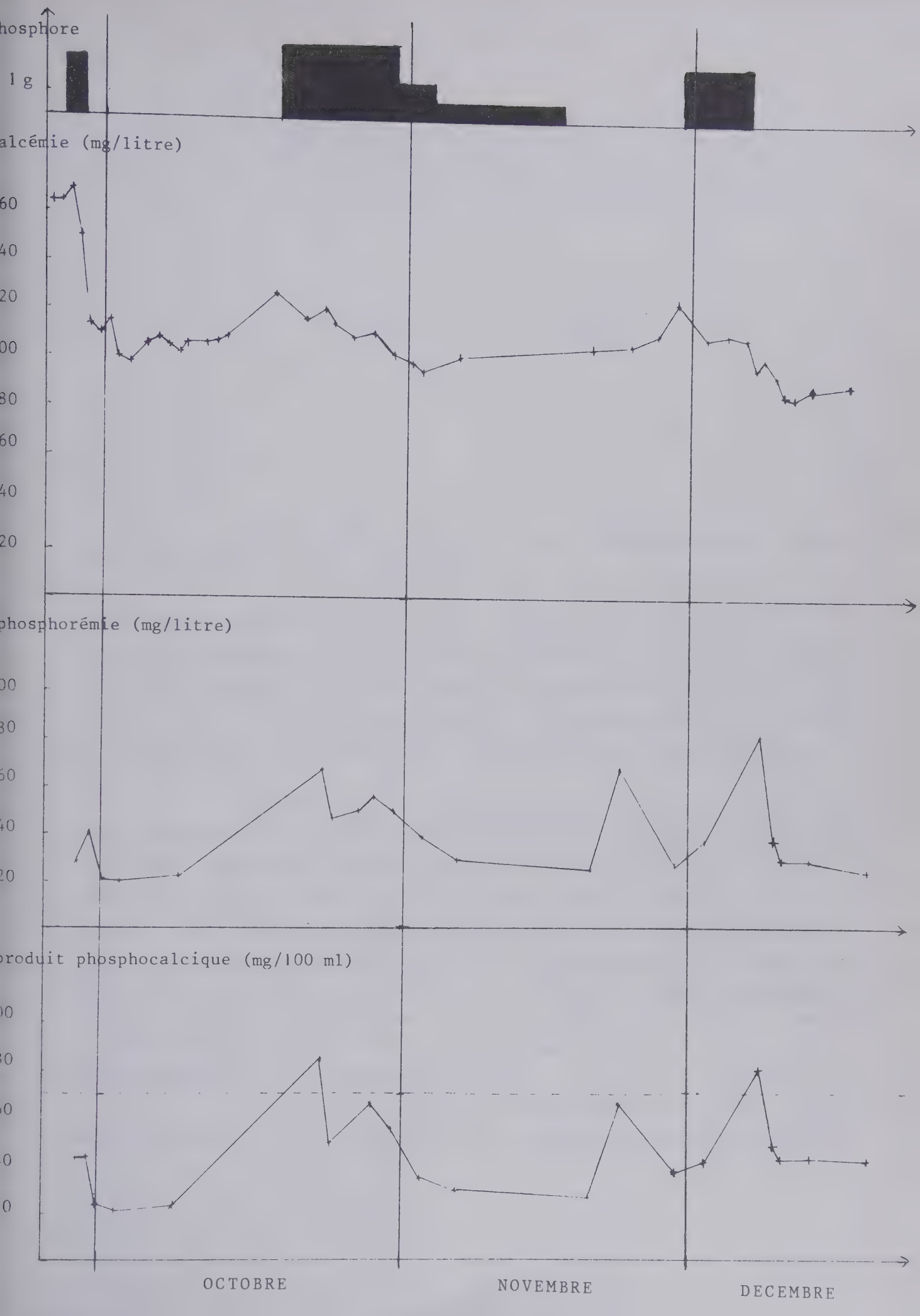
Le problème cutané demeure au premier plan avec extension des lésions malgré la normalisation du produit phosphocalcique. Les plages de nécrose extensive restent sèches, non suppurées.

A cette date, le traitement héparinique prescrit en post-opératoire, compte tenu de la suspicion d'embolie pulmonaire, est poursuivi.

L'évolution est ensuite marquée par une complication infectieuse terminale avec survenue, le 22 décembre, d'un choc

toxi-infectieux sévère, à point de départ urinaire. Les hémocultures et urocultures permettent d'isoler un colibacille et un candida albicans. Ce syndrome septicémique est rebelle au traitement symptomatique et anti-infectieux.

Le 29 décembre, sur la demande de sa famille, la malade quitte le service pour son domicile où elle décède quelques heures plus tard. Il n'y a pas eu de vérification anatomique.


hosphore
1 g
alcémie (mg/litre)
60
40
20
00
80
60
40
20
phosphorémie (mg/litre)
00
80
60
40
20
oduit phosphocalcique (mg/100 ml)
00
80
60
40
0
OCTOBRE
NOVEMBRE
DECEMBRE

D I S C U S S I O N

Deux ordres de données nous semblent devoir centrer la discussion de cette observation :

- d'une part, l'existence de lésions cutanées très particulières par leur aspect et par leur évolution, et en tout point comparables à celles rapportées dans la littérature au cours des hyperparathyroïdismes (secondaires le plus souvent).
- d'autre part, la responsabilité probable du traitement par le phosphore à l'origine de ces complications.

L'existence de lésions cutanées au cours des états d'hyperparathyroïdismes a été rapportée par plusieurs auteurs, notamment ANDERSON, RICHARDSON, PARFITT et WINKELMANN. Elles s'inscrivent dans le cadre des calcifications métastatiques, très au second plan en fréquence derrière les calcifications conjonctivales et cornéennes, pulmonaires, cardiaques, péri-articulaires, méningées, vasculaires, gastriques, spléniques, pancréatiques, rénales enfin, responsables d'insuffisance rénale aiguë de mécanisme non univoque (calcifications tubulo-interstitielles, calcifications des capillaires glomérulaires, nécrose corticale).

Au cours des hyperparathyroïdismes, les cas rapportés concernent essentiellement les hyperparathyroïdismes secon-

daires des insuffisances rénales chroniques. Au cours des hyperparathyroïdismes primaires, les manifestations cutanées sont beaucoup plus rares. Elles sont dans tous les cas suffisamment exceptionnelles pour justifier cette étude.

Du point de vue descriptif, les manifestations cutanées sont assez uniformes dans les différents cas rapportés, et en tout point superposables à celles observées chez Madame ORS...

Elles associent :

- des plages érythémateuses rouge foncé, et de teinte non homogène, soit limitées de type maculopapuleux, soit plus étendues, en carte de géographie, sensibles spontanément ou à la pression, de topographie variable, mais plus volontiers localisées aux hanches, aux fesses, aux membres inférieurs.
- des lésions de type livedoréticulé.

L'évolution de ces lésions initiales est assez stéréotypée : progressivement ces plages érythémateuses s'étendent avec des limites irrégulières pourpres , prennent un aspect ecchymotique, puis nécrotique, ont une tendance ulcérative. Des aspects en cible sont parfois observés avec apparition au sein de zones de peau saine, entourées de larges plages érythémateuses à limites irrégulières de lésions nécrotiques pourprées. Ces lésions connaissent une progression centrifuge, deviennent coalescentes et aboutissent à la formation de larges zones escarrifiées, bordées d'un liseré pourpre. Elles deviennent de plus en plus douloureuses, spontanément et au moindre contact.

Les surinfections sont fréquentes, parfois point de départ de complications générales. La co-existence de lésions à des stades différents de leur évolution est fréquente comme dans l'observation étudiée.

L'extension en profondeur de la nécrose au niveau des lésions distales a pu, dans certains cas, entraîner une nécrose des phalanges d'un ou plusieurs doigts, ce alors même que les pulsations artérielles distales restaient perceptibles.

Ces lésions cutanées sont essentiellement la conséquence d'une atteinte vasculaire avec "micro-angiopathie calcique" authentifiée par les études radiologiques et histologiques.

Du point de vue radiologique, l'apparition de calcifications des artérioles superficielles et en particulier des artérioles péridigitales, est rapportée par plusieurs auteurs. De telles calcifications au niveau des artères de jambe sont indiscutablement apparues au cours de l'évolution chez notre malade. L'examen radiologique peut également mettre en évidence des calcifications des parties molles.

Du point de vue histologique, l'existence d'une atteinte des artérioles de la peau et des muscles constitue l'élément dominant.

- au niveau de la peau, l'étude histologique met essentiellement en évidence des lésions inflammatoires et nécrotiques du derme et de l'épiderme. La présence de calcifications à ce niveau est inconstante.
- au niveau du tissu adipeux sous-cutané, des calcifications focalisées sont très fréquentes, associées à de petites zones de nécrose adjacente.
- au niveau des petites artères et des artérioles du tissu sous-cutané et des artérioles musculaires, il existe des dépôts calciques au sein de la média, associés à une prolifération intimale qui rend compte d'une diminution irrégulière de la lumière vasculaire parfois complètement thrombosée par du matériel fibreux ou fibrineux. Il n'existe pas de lésions importantes des limitantes élastiques, ni de granulome périvasculaire. Cet aspect lésionnel pourrait être appelé "micro-angiopathie calcique".

A la lecture des données de la littérature, un certain nombre de points intéressants nous semblent devoir être soulignés :

- dans un cas de RICHARDSON et Coll., l'association aux signes d'atteinte cutanée de signes d'atteinte musculaire de type pseudomyopathique avec myoglobinurie. L'auteur dans ce cas souligne la normalisation de la calcémie parallèlement à l'apparition des signes cutanéo-musculaires ;
- l'existence fréquente d'un facteur déclenchant : traitement par les phosphates au premier chef, mais aussi traitement par la vitamine D, et peut être traumatismes locaux ;
- le rôle favorisant ou aggravant de l'insufifisance rénale au cours des hyperparathyroïdismes primaires ;
- enfin, dans les cas autopsiés, la diffusion habituelle des calcifications métastatiques aux reins, au pancréas, aux poumons, au coeur avec en particulier présence de calcifications des médias des artérioles à ce niveau et existence inconstante de thrombi vasculaires au niveau de certains territoires : rein et pancréas essentiellement.

Du point de vue pathogénique, les lésions cutanées sont la conséquence d'un syndrome ischémique périphérique en rapport avec l'atteinte des petites artères et des artérioles cutanéo-musculaires précédemment décrites et correspondant à la "micro-angiopathie calcique".

A l'origine de la précipitation de sels de calcium au sein de la média avec réaction intimale et thrombi intravasculaires, l'augmentation du produit phosphocalcique semble être, dans la plupart des cas, le facteur déterminant. On sait en effet que la précipitation se sels de phosphates de calcium dépend du produit phosphocalcique et que le produit maximal de concentration molaire de ces ions, qui peut exister en solution sans précipité, définit leur produit de solubilité. Si ce produit est excessif, il y a précipitation.

Schématiquement, le seuil de précipitation correspond à un produit phosphocalcique, exprimé en milligrammes par 100 millilitres, supérieur ou égal à 70. Ces données rendent compte de la plus grande fréquence des lésions cutanées au cours :

- des hyperparathyroïdismes secondaires des insuffisances rénales chroniques. A l'augmentation du calcium lié à l'hyperparathyroïdisme s'associe une élévation de la phosphorémie (d'autant plus marquée que l'atteinte rénale est plus avancée), secondaire à la réduction néphronique ;
- des hyperparathyroïdismes primaires compliqués d'insuffisance rénale, pour des raisons identiques ;
- des hypercalcémies, quelle qu'en soit l'étiologie, traitées par le phosphore.

Les phosphates inorganiques ont longtemps été considérés comme le traitement de choix des hypercalcémies depuis les travaux de BULGER et ALBRIGHT (1930) qu'ils soient utilisés par voie parentérale ou orale, sous forme de sels de phosphate de sodium et de potassium. Par voie parentérale, l'efficacité des phosphates est souvent spectaculaire avec chute rapide et durable de la calcémie : une à deux perfusions apportant 300 mEq de phosphore sous forme de sels de sodium et de potassium en solution décimolaire suffisent le plus souvent pour ramener la calcémie à la normale. Per os, aux posologies habituelles de 1 à 3 g par jour des préparations du commerce, la baisse de la calcémie est plus progressive et nécessite la poursuite du traitement pendant plusieurs jours en fonction des résultats des contrôles biologiques.

Le mécanisme d'action des phosphates inorganiques rend compte du risque d'une telle thérapeutique. En effet, il est démontré que les phosphates ne permettent pas de négativer le bilan calcique. Il n'y a pas d'augmentation des éliminations urinaires ni fécales du calcium. L'hypothèse d'une augmentation de l'accrétion osseuse du calcium ou d'une diminution de sa résorption sous traitement par les phosphates n'a pas trouvé confirmation. Et

l'on considère actuellement que l'activité des phosphates repose essentiellement sur la précipitation de sels de phosphates de calcium en rapport avec l'élévation de leur produit de solubilité. Cette précipitation se fait au niveau du squelette, mais d'avantage semble-t-il au niveau des tissus mous : peau, territoires péri-articulaires, cornée et conjonctives; des vaisseaux et des viscères : rate , reins, poumons, coeur, pancréas, muqueuse gastrique etc... Les risques de telles précipitations ne doivent pas être méconnus, en particulier au niveau du rein et des vaisseaux responsables de néphropathie tubulo-interstitielle, de nécrose corticale avec insuffisance rénale aiguë (que la néphrocalcinose soit métabolique pure ou histologique et radiologique) ; responsables aussi de lésions musculaires et cutanées qui pour rares qu'elles soient, sont susceptibles au même titre que les autres lésions viscérales, de mettre en jeu le pronostic fonctionnel et vital.

Sous estimés par certains qui rapportent à la seule hypercalcémie, objet du traitement, les calcifications métastatiques observées, acceptés par d'autres en raison de la gravité des hypercalcémies aiguës sévères, les risques du traitement par les phosphates inorganiques doivent faire actuellement renoncer à leur emploi et ce d'autant plus que les traitements actuels, en particulier par le Furosémide à fortes doses et la Mithramycine, permettent dans la majorité des cas de contrôler des élévations calciques menaçantes.

Aux complications secondaires aux calcifications métastatiques, doivent être ajoutées les complications générales du traitement par le phosphore dominées par le collapsus cardio-vasculaire.

Si les risques sont moindres au cours des traitements oraux, ils ne sont pas pour autant négligeables comme l'illustre l'observation rapportée. A ce titre, nous pensons que le traitement des hypercalcémies par le phosphore, sous toutes ses formes, doit être abandonné. Le rôle favorisant d'une

insuffisance rénale pré-existante a pu être discuté, responsable d'un retard à l'élimination rénale de la charge en phosphates et par là même d'une activité hypocalcémiante plus durable de ceux-ci. De la même manière, la survenue d'une insuffisance rénale aiguë secondaire à la perfusion de phosphates,quel qu'en soit le mécanisme,a un rôle doublement aggravant.

L'augmentation du produit phosphocalcique au-dessus du seuil de précipitation n'est pas retrouvée par tous les auteurs au cours des hypercalcémies des hyperparathyroïdismes compliqués de calcifications métastatiques (avec ou sans lésions cutanées). D'où l'hypothèse évoquée par certains (ANDERSON et Coll.) d'un phénémène de calciphylaxie. Rappelons que la calciphylaxie, décrite par SELYE et son école est un processus biologique au cours duquel le calcium se dépose dans l'organisme de façon focalisée ou plus ou moins diffuse à la faveur d'un facteur déclenchant sur certains terrains sensibilisés. Une fois déclenché, le processus évolue pour son propre compte, alors même que les facteurs ayant présidé à son installation ont disparu. La sensibilisation peut être le fait d'une hypercalcémie quelle qu'en soit la nature, mais aussi d'un traitement par la vitamine D, par la parathormone, par les sels de calcium, ou d'une insuffisance rénale. Les facteurs déclenchants sont multiples, traumatiques ou iatrogènes en particulier. Les sels de phosphates peuvent être considérés comme facteur déclenchant et dans cette interprétation pathogénique des calcifications métastatiques, ils doivent être également abandonnés dans le traitement des hypercalcémies.

Enfin, le rôle aggravant d'un syndrome de coagulation intra-vasculaire disséminée secondaire à la micro-angiopathie calcique, doit être discuté, cadrant bien avec la présence de thrombi intra-vasculaires. Il semble en effet que les lésions vasculaires secondaires à la précipitation de sels de calcium puissent être le point de départ d'une activation des facteurs de coagulation à l'origine d'une coagulation intra-vasculaire aggravant les manifestations d'insuffisance circulatoire. Au cours

d'un cas personnel d'oxalose primitive compliquée d'insuffisance rénale aiguë réversible, d'hypercalcémie et d'un syndrome ischémique des quatre membres, le bilan d'hémostase a mis en évidence un syndrome de coagulation intravasculaire. L'héparinothérapie, prescrite de façon retardée, alors que les lésions distales des membres inférieurs étaient au stade nécrotique, n'a pu empêcher l'amputation des deux avant-pieds, mais associée au traitement par hémodialyse itérative, elle a peut être favorisé la régression des signes ischémiques au niveau de la pulpe des doigts. L'existence d'une anémie hémolytique de type mécanique dans un cas de WINKELMANN peut être considérée comme un argument indirect en faveur d'une coagulation intravasculaire. Mais le bilan complet d'hémostase était normal chez les deux malades de RICHARDSON, présentant des ulcérations ischémiques de la peau, au cours d'un hyperparathyroïdisme secondaire à une insuffisance rénale chronique. Et le traitement héparinique ne semble pas avoir influencé l'évolution des lésions cutanées dans un second cas du même auteur. Dans l'observation rapportée, il n'a pas été pratiqué de bilan complet d'hémostase, mais il faut souligner que les lésions cutanées sont apparues sous traitement héparinique prescrit pour une phlébite.

C O N C L U S I O N

Une hyperparathyroïdie primaire peut être, à titre exceptionnel, comme le prouve l'observation personnelle rapportée et les très rares données de la littérature, se compliquer de lésions cutanées de type ischémique. Ces lésions sont moins rares au cours des hyperparathyroïdismes secondaires des insuffisances rénales chroniques.

Les lésions cutanées sont la conséquence de la précipitation de sels de calcium au sein de la média des petites artères et des artérioles cutanéo-musculaires.

Les lésions histologiques vasculaires très particulières sont décrites sous le terme de "micro-angiopathie calcique". Le rôle joué dans l'aggravation des lésions cliniques par une coagulation intravasculaire localisée ou disséminée secondaire aux lésions vasculaires doit dans tous les cas être discuté.

Les lésions cutanées sont à rapprocher des lésions pathologiques en rapport avec des calcifications métastatiques des hyperparathyroïdismes mieux connues et plus fréquentes au niveau du rein, des poumons, de la muqueuse gastrique, du pancréas, de la rate et des autres viscères. Dans tous les cas, le rôle des lésions vasculaires dans la genèse des lésions doit être souligné.

L'apparition des lésions est indiscutablement favorisée par le traitement de l'hypercalcémie par l'administration de sels de phosphore.

Compte tenu des thérapeutiques des hypercalcémies aiguës actuellement disponibles, le recours aux sels de phosphore pour corriger un tel désordre biologique, nous semble devoir être définitivement abandonné.

Dans le cas des hypercalcémies par hyperparathyroïdisme primaire, l'intervention chirurgicale doit être aussi précoce que possible.

o O o

B I B L I O G R A P H I E

ALBRIGHT F., BAUER N., CLAFLIN D., COCKRILL F.R.
The effect of phosphate ingestion in clinical hyperparathyroïdism.
J. clin. Invest., 1932, 11, 411.

ANDERSON D.C., STEWART W.K., PIERCY D.M.
Calcifying panniculitis with fat and skin necrosis in a case of uraemia with autonomous hyperparathyroïdism.
Lancet, 10 Aug. 1968, p 323-325.

BAER L., NEU H.C.
Intravascular clotting and acute pancreatitis in primary hyperparathyroïdism.
Ann. intern. Med., 1966, 64, 1062-1065.

REUER R.I., LE BAUER J.
Caution in the use of phosphates in the treatment of severe hypercalcemia.
J. clin. Endocrin., 1967, 27, 695-698.

BULGER H.A., DIXON H.H., BARR D.P., SCHRE GARDUS O.
Functional pathology of hyperparathyroïdism.
J. clin. Invest., 1930, 9, 143-190.

CAREY R.W. and al.
Massive extraskeletal calcification during phosphate treatment of hypercalcemia.
Arch. intern. med., 1968, 122, 150-155.

CHALMERS E.C., TENENHOUSE A., WEBER J.C.
Calcinosis cutis : metabolic, sweat, histochemical, X Ray diffraction, and electron microscopic study.
Arch. Derm, 1968, 98, 219-229.

DESHAYES P., LEVILLAIN D., CAUVIN M., FORTHOMME J.
Calcinose viscérale induite par les perfusions de phosphate dans une hypercalcémie myélomateuse.
Sem. Hôp. PARIS, 1969, 45, 444-449.

DUBOST C., MAURY D.
Hyperparathyroïdie primaire : cent observations.
Nouv. Presse Méd., 1974, 3, 359-364.

DUDLEY F.Y., BLACKBURN C.R.B.
Extraskeletal calcification complicating oral neutral phosphate therapy.
Lancet, 26 septembre 1970, 628-630.

GOLDSMITH R.S., INGBAR S.H.
Inorganic phosphates treatment of hypercalcemia of diverse etiologies.
New. Engl. J. Med., 1966, 274, 1-7.

HEMET J., CHLEQ Cl.
Les calcifications métastatiques des hyperparathyroïdies primitives.
Sem. Hôp. PARIS, 1973, 49, 495-500.

HERBERT L.A., LEMAN J., PETERSEN J.R. LENNON E.J.
Studies of the mechanism by wich phosphate infusion lowers serum calcium concentration.
J. clin. Invest. 1966, 12, 1886-1893.

KAPLAN G.
Traitement de l'hypercalcémie par les phosphates.
Sem. Hôp. PARIS, 1968, 939-940.

PARFITT A.M.
Calcification in uremia
Arch. intern. med., 1969, 124, 544-553.

PERLEMUTER L.
Calcifications tissulaires et maladies calcifiantes.
Nouv. Presse Méd., 1974, 3, 87-90.

POSEY R.E., RITCHIE E.B.
Metastatic calcinosis cutis with renal hyperparathyroïdism.
Arch. Derm., 1967, 95, 505-508.

PUTKONEN T., WANGEL G.A.
Renal hyperparathyroïdism with metastatic calcification of the skin.
Dermatologica, 1959, 118-127.

REES J.K.H., COLES G.A.
Calciphylaxis in man.
Brit. J. med., 1969, 2, 670-672.

RICHARDSON J.A., HERRON G., REITZ R., LAYZER R.
Ischemic ulcerations of skin and necrosis of muscle in azotemic hyperparathyroïdism.
Ann. intern. Med., 1969, 71, 129-138.

SELYE H.
Calciphylaxie.
University of CHICAGO Press, 1962.

SELYE H., GABBIANI G., TUCHWEBER B.
Calciphylaxis and the parathyroïd glands.
Recent Progr. Hormone Res., 1964, 20, 33-49.

SHACKNEY S., HASSON J.
Precipitous fall in serum calcium, hypotension, and acute renal failure after intravenous phosphate therapy for hypercalcemia.
Ann. intern. Med., 1966, 66, 906-915.

WINKELMANN R.K., KEATING R.F.
Cutaneous vascular calcification, gangrene and hyperparathyroïdism.
Brit. J. Derm., 1970, 83, 263-268.

PERMIS D'IMPRIMER

UNIVERSITÉ DE PARIS VI

FACULTÉ DE MÉDECINE PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

Année 197 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplome d'état)

PAR

TISSIER, née LECOMPTE Françoise, Anne, Marie-Joseph

Pour le Président de l'Université P. et M. Curie
(Paris VI)
et par autorisation
Le Vice-Président,
P. BERTHAUX

Né le 15 juin 1947 à PARIS 14e

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

LES LESIONS CUTANEES DES HYPERPARATHYROÏDISMES PRIMAIRES

Le Directeur de l'U.E.R.

Approuvé

181/175

Président : Monsieur le Professeur M. LEGRAIN

EXEMPLAIRE NON DÉFINITIF

UNIVERSITÉ DE PARIS VI

FACULTÉ DE MEDECINE PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

Année 197 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Né le 13 juin 1947 à PARIS 14e

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

LES LÉSIONS CUTANÉES DES HYPERPARATHYROÏDIES PRIMAIRES

Président : Monsieur le Professeur M. LEGRAIN